

Una situación de abuso o violencia sostenida en la infancia puede alterar el epigenoma, hacer que se activen o repriman genes con consecuencias impredecibles y a veces nefastas.

SHUTTERSTOCK



LA GENÉTICA DE LA POBREZA

LA FALTA DE RECURSOS PUEDE INCIDIR DIRECTAMENTE EN LA MOLÉCULA DE ADN Y DEJAR UNA IMPRONTA BIOQUÍMICA DURADERA EN EL ORGANISMO QUE PODRÍA SER LA CAUSA DE NUMEROSOS PROBLEMAS DE SALUD ASOCIADOS A LA INDIGENCIA, COMO SON EL MAYOR RIESGO DE PADECER CÁNCER, PROBLEMAS CARDIACOS, DIABETES, TRASTORNOS MENTALES... O DE SUFRIR ENVEJECIMIENTO PREMATURO.

POR LAURA G. DE RIVERA



a pobreza es más que un estatus socioeconómico. Es una colección de síntomas correlacionados, que son prevenibles y tratables. Y además pueden ser hereditarios”, asegura el economista Christian H. Cooper, agente de bolsa y colaborador habitual de *The Wall Street Journal* y *Financial Times*.

“Me siento como si estuviera diseñado para vivir en un estado permanente de tensión, de lucha-huida, siempre esperando que suceda lo peor, que llegue el día en que no tenga qué comer”, comenta este neoyorquino, a pesar de que sus ingresos rondan los 700.000 dólares anuales. Cooper lo achaca a sus orígenes: nació en el seno de una familia rural sin recursos: “El pánico se instaló en mí a la edad de ocho años, ante la perspectiva de una perpetua incertidumbre respecto a todo, desde la comida o la ropa hasta la educación. Sabía que la vida que estaba viviendo no podía ser normal. Algo iba mal con el pequeño microcosmos en el que habitaba. No estaba seguro de qué era”, recuerda Cooper en un artículo de la revista *Nautilus*.

Hoy, la ciencia podría darle algunas respuestas. No solo se trata de lo evidente: crecer sin ninguna seguridad económica nos hace sentir inestables, vulnerables, asustados, estresados... Reduce las oportunidades de salir adelante, y no es únicamente por la falta de dinero o educación, sino también de salud. Cooper lo logró, aunque reconoce que fue pura cuestión de suerte, en contra de la famosa hipótesis de la meritocracia gringa, según la cual cualquiera puede llegar a lo más alto si se lo propone lo suficiente. “Soy la excepción que confirma la regla, ya que escapar de la pobreza es una cuestión de azar, no de mérito. Ser pobre es una apuesta de alto riesgo”, alega.

LOS ÚLTIMOS ESTUDIOS EN LA BIOLOGÍA DE LA POBREZA PODRÍAN DARLE LA RAZÓN. Hoy sabemos que crecer en un entorno desfavorecido “confiere mayor riesgo de sufrir enfermedades y menor probabilidad de superarlas. Por ejemplo, se ha observado que el estrés continuado provoca cambios en la expresión genética de los receptores de corticoides y esto tiene un impacto probado en el sistema inmune”, confirma a MUY el médico genetista Manel Esteller, director del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, en Barcelona.

Las causas directas parecen obvias, como son la malnutrición y el acceso limitado a la atención médica. Pero, al parecer, la cosa va más allá: el ambiente nos marca también a nivel genético y puede dejar una impronta molecular duradera en el cuerpo, con implicaciones para la salud en la vida adulta. Y, tal vez eso, apuntan los expertos, sea la causa que explique multitud de problemas asociados a la indigencia, como mayor riesgo de cáncer, infarto, inflamación crónica, inmunidad comprometida o resistencia a la insulina y la diabetes. Por no hablar de los trastornos mentales o del envejecimiento prematuro, tal y como exponía en la revista *Nature* el biólogo molecular Dan Nottermann, de la Universidad de Princeton (EE. UU.). Este midió los extremos de los cromosomas, esto es, los llamados telómeros, de cuarenta niños de nueve años y se encontró con que los de los pequeños provenientes de las familias más pobres eran un 19% más cortos que los de sus compañeros de hogares ricos. Un siniestro detalle que los hacía más propensos a sufrir enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas.

En febrero de 2019, otro estudio publicado en el *American Journal of Physical Anthropology* afirmaba que el impacto de la pobreza en el ADN afecta al 8% del genoma. Investigadores canadienses y estadounidenses encontraron una relación entre el nivel socioeconómico de los casi quinientos participantes

—con datos de seguimiento desde su nacimiento, a principios de la década de 1980, hasta su veintiún cumpleaños— y la tendencia a sufrir alteraciones en el epigenoma, en concreto, en 1.537 genes. Un dato curioso es que las diferencias ocurrían cuando la persona había nacido en la indigencia y no cuando su situación económica se iba a pique en la vida adulta. Es decir, las modificaciones a nivel epigenético tenían lugar en los primeros años de vida o, incluso, durante la gestación.

Eso sí, aún se desconocen los mecanismos concretos por los que la experiencia de vivir en una situación de carencia deja huella en el organismo, tal y como reconoce el antropobiólogo Thomas McDade, director del Laboratorio de Investigación en Biología Humana de la Universidad del Noroeste (EE. UU.) y uno de los autores del trabajo. “Son estudios muy interesantes, pero existe el peligro de que saquemos conclusiones demasiado generalistas y apresuradas. Lo que por ahora sabemos sobre cómo influye el ambiente en los genes es muy útil para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Sin embargo, hay que ser prudentes a la hora de aplicar los resultados de los estudios científicos a contextos sociopolíticos”, advierte el biólogo molecular Carlos Romá Mateo, miembro de la Plataforma de Investigación en Epigenética de la Universidad de Valencia.

DESDE UNA INFANCIA LLENA DE AFECTO HASTA UNA SITUACIÓN DE ABUSO O DE VIOLENCIA SOSTENIDA...

En lo que todos los expertos están de acuerdo es en que cualquier circunstancia puede alterar el epigenoma y hacer que determinadas instrucciones genéticas se activen o desactiven. Pero la naturaleza no hace estos cambios sin ton ni son. Un trabajo reciente liderado por el neurocientífico Ahmad Hariri, de la Universidad Duke (EE. UU.), apunta que los adolescentes que viven en entornos desfavorecidos suelen sufrir cambios en un gen, el SLC6A4, que fabrica una proteína transportadora de serotonina que trabaja a nivel de las sinapsis. Dichas alteraciones aumentan la reactividad de la amígdala —estructura cerebral donde se regulan las emociones y el miedo— en la respuesta de lucha o huida, así como la probabilidad de ataques de pánico. De los 183 chicos estudiados —de entre once y quince años—, los que vivían en la indigencia tenían mayor metilación —cantidad de grupos metilo o etiquetas químicas que apagan instrucciones genéticas— en ese gen concreto, lo que parece estar relacionado con una menor disponibilidad de serotonina en el cerebro —un factor vinculado con la depresión—.

Por otro lado, la monitorización con resonancia magnética de los cerebros de los jóvenes mostró que los de los pobres reaccionaban con mayor intensidad ante fotos de caras asustadas que los del resto. Esta sensibilidad exacerbada ante las amenazas incluye una rapidez de reflejos que puede ser muy útil para sobrevivir en un entorno donde el

Un estudio halló que los telómeros de los niños de familias más pobres eran un 19% más cortos que los de sus compañeros de hogares ricos. Este acortamiento los hace más propensos a sufrir enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas.





SPENCER PLATT / GETTY

La falta de recursos no solo afecta a familias de países en vías de desarrollo: en Estados Unidos, el 11,8 % de las personas viven por debajo del umbral de la pobreza, y muchas de ellas son niños.

peligro –muchas veces de muerte– está a la orden del día. Sin embargo, como concluían los investigadores, esa característica también está vinculada a “un cúmulo de resultados negativos, incluida peor salud en general y, en comparación con otros niños nacidos en ambientes privilegiados, una mayor vulnerabilidad a enfermedades mentales, sobre todo depresión, ansiedad y adicciones”, escribían en la revista científica *Molecular Psychiatry*. Los mecanismos que disparan estos riesgos podrían tener que ver con “un nivel más alto de estrés objetivo y subjetivo, ligado a peor calidad de la vivienda, polución sonora y exposición a la violencia”, aventura Hariri.

EXPERIMENTOS COMO EL DE LA UNIVERSIDAD DUKE SUGIEREN QUE, CUANDO EL CEREBRO RECIBE INSTRUCCIONES PARA RESPONDER con contundencia y rapidez a las amenazas, también se multiplica la vivencia del estrés. Entonces, el más mínimo contratiempo basta para catapultar nuestros niveles de cortisol, la irritabilidad, el bloqueo, el miedo. Puede ser práctico para salir ileso de un navajazo, pero es un lastre para superar los pequeños conflictos de la vida, que requieren tener la cabeza serena para pensar con calma y encontrar la mejor solución. Al mismo tiempo, “el resultado es un profundo anclaje en el pensamiento a corto plazo. Ponderar decisiones óptimas a largo plazo es un lujo cuando solo te queda comida para 48 horas más”, escribía Cooper basándose en su propia experiencia.

“Son respuestas protectoras para poder sobrevivir a una infancia amenazada”, corrobora el genetista británico Marcus Pembrey. Aunque el precio a pagar sea comprometer la salud en la vida adulta, tal y como confirmaba un nuevo estudio, esta vez de la Universidad de Bristol. Un equipo liderado por Pembrey reunió a cuarenta participantes, divididos en dos grupos de veinte: el primero, de hombres nacidos en la pobreza; y el segundo, en hogares ricos. Mediante muestras de sangre, analizaron 20.000 regiones promotoras en el ADN –las que se encargan de encender o apagar los genes– y observaron que el epigenoma estaba alterado en 1.252 de ellas en el primer grupo, pero solo en 545 en el segundo. Además, “los cambios no solían pre-

sentarse aislados, sino en redes de genes que funcionan coordinados”, afirmaban los autores en el *International Journal of Epidemiology*.

Esteller nos da alguna pista más: “Los cambios epigenéticos se producen por azar, por envejecimiento y por factores ambientales. Dentro de estos últimos, el más conocido es el tabaquismo –con tasas más altas de fumadores entre jóvenes de familias con menores ingresos–, seguido de la radiación excesiva y la alimentación. Por ejemplo, está demostrado que una mala nutrición puede llevar a un déficit de folato, necesario en la síntesis y reparación del ADN. Y esto aumenta el riesgo de males de todo tipo”. Entre ellos, el cáncer, que surge por una mezcla de cambios genéticos y epigenéticos.

“Al nacer, tenemos una estructura genética determinada, pero depende de la interacción con el entorno que expresemos unos genes u otros. Podemos decir que la carga epigenética modula entre un 10% y un 20% nuestra salud”, según explica Javier Quintero, responsable del servicio de Psiquiatría del Hospital Infanta Leonor, especializado en atención al niño y al adolescente. Por ejemplo, problemas mentales como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) “tienen un componente hereditario, pero también existe un 20% de riesgo epigenético, relacionado con los primeros años de vida. Así, factores como la dieta, el tipo de parto y las dinámicas familiares que se tienen en casa pueden hacer que la expresión de los genes juegue en contra o a favor de los niños que nacen con una predisposición genética al trastorno”, comenta Quintero.

“Lo mismo ocurre con la esquizofrenia. Puedes heredar vulnerabilidad a la enfermedad, pero en un ambiente familiar y un contexto social estables, se puede modular, incluso puede no

TRASTORNOS COMO EL TDAH TIENEN UN 20% DE RIESGO EPIGENÉTICO, RELACIONADO CON LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

manifestarse. Al contrario, con las situaciones de sobrecarga de estrés, las probabilidades se disparan”, añade. En este sentido, Esteller recuerda lo siguiente: “Aún hace falta ciencia dura para demostrar los cambios que la epigenética produce en la mente humana, pero, como el cerebro es un órgano que se modifica para sobrevivir, es una hipótesis más que probable”.

Mientras, cada vez más líneas de investigación se centran en cómo las condiciones socioeconómicas pueden afectar a nuestra salud, incluso antes de que nazcamos. Isabelle Mansuy, neurobióloga del Instituto para la Investigación del Cerebro, en la Universidad de Zúrich (Suiza), demostró que los ratones sometidos a un estrés continuado no solo sufrían cambios en su epigenoma, sino que estos eran transmitidos a sus descendientes durante, al menos, dos generaciones. ¿Es posible trasvasar estos datos a humanos?

Es una hipótesis que permanece en el campo de la especulación. Aunque existen estudios que así lo sugieren –como vimos en la primera parte de este dossier, acerca del análisis del genoma de judíos que habían sobrevivido al Holocausto y sus hijos–. Eso sí, para que un cambio epigenético pase a la siguiente generación, es condición indispensable que afecte a las células germinales –espermatozoides y óvulos–, indica Esteller. Cuando esto ocurre, las alteraciones “se mantienen a lo largo de tres generaciones. A partir de ahí, se van diluyendo, a menos que confieran una ventaja adaptativa. En ese caso, pasarían a ser cambios genéticos, más duraderos”, añade.

EN OPINIÓN DE ROMÁ MATEO, “EL EPIGENOMA ALTERADO DE LA POBREZA ES UNA REALIDAD”, aunque, igual que sus colegas, aconseja prudencia: “Existen muchas hipótesis, pero es muy difícil separar causa y efecto. No se conoce bien todavía por qué mecanismos las marcas del epigenoma podrían pasar a las células germinales. Existen muchas lagunas [...]. Comer mal, tomar más fármacos de lo debido, la contaminación ambiental o vivir con miedo producen alteraciones en la forma en que se expresan los genes. La epigenética es una muestra más de la capacidad de adaptación de nuestro cuerpo para sobrevivir. Pero, a nivel científico, no hay ahora mismo una forma de discernir cómo influyen todas las condiciones ambientales que ha sufrido una persona por culpa de su situación socioeconómica”.

Lo que nos queda claro es que la relación entre indigencia y mala salud no es directa, ni unifactorial. “Aumenta el riesgo, pero no es determinante. Todos los días vemos a gente que ha sido capaz de superar la adversidad y salir adelante con éxito”, recalca Quintero. En la misma línea, Romá Mateo lanza una advertencia contra el determinismo epigenético: “Pensar que lo que hacemos ahora va a marcar a nuestros hijos es ir demasiado lejos. Las nuevas generaciones tendrán su propia vida, su propio ambiente... y su propio epigenoma”. Y es que, si los genes son las cartas que se nos dan al principio de la partida y cómo las jugamos a lo largo de la vida es la epigenética, como nos dice Esteller, no debemos olvidar que “existen jugadores buenos que con cartas malas pueden ganar la partida”. □



El investigador español Manel Esteller es uno de los mayores expertos en epigenética a nivel mundial.

Cambios reversibles

¿Nacer pobre es un camino sin regreso en términos epigenéticos o se pueden revertir los efectos que tiene en nuestra salud? “Este tipo de modificaciones son más flexibles que las que se producen a nivel genético. Si cambias el factor externo que las ha provocado, existe la posibilidad de que esa alteración disminuya o desaparezca. Cuanto antes hacemos desaparecer el tóxico ambiental –ya sea malnutrición, estrés exagerado o violencia–, mejor”, contesta el doctor Manel Esteller. De hecho, como ya hemos comentado en este dossier, en su centro de investigación están trabajando con fármacos epigenéticos para tratar la leucemia, la epilepsia o la demencia. Estos medicamentos “van dirigidos a un gen con una lesión epigenética que merma su actividad y tienen la misión de quitar esa lesión, como una goma de borrar”, explica.

En la misma línea, se ha demostrado que pueden ser muy eficaces ciertos programas de intervención social con familias desfavorecidas. Lia Fernald, profesora de Ciencias de la Salud en la Universidad de California en Berkeley, y Megan Gunnar, directora del Instituto de Desarrollo Infantil de la Universidad de Minnesota, han comprobado en un experimento que, cuando se ofrecía a los padres una cantidad de dinero al mes a cambio de asegurar que sus hijos fueran al colegio y asistieran a las citas de cuidados preventivos, en los niños bajaban los niveles de cortisol en la saliva, indicadores de su percepción de estrés.

“La sobrecarga emocional y de estrés acaban condicionando los marcadores epigenéticos de salud, sobre todo cuando la angustia de los padres por no llegar a fin de mes se traslada a los más pequeños de la casa”, apunta el psiquiatra Javier Quintero. “¿Recuerdas lo que hacía el protagonista de la película *La vida es bella*, de Roberto Benigni? Pues esa es la clave. No es tan importante que la familia sea rica o pobre, sino cómo se traslada la sensación de estrés a los más pequeños”, reflexiona. En este sentido, el psiquiatra quiere dejar claro que “la adversidad psicosocial no es directamente proporcional al estatus socioeconómico: tiene más que ver con la adaptación al entorno y con cómo es esa vivencia del contexto”. Pensemos en una familia con recursos muy reducidos, donde los niños están bien cuidados emocionalmente, y en otra con unos ingresos altos, pero donde impera un clima de inseguridad afectiva. La vivencia de la adversidad será, probablemente, mayor en la segunda. Por eso, Quintero reflexiona que “el papel de los padres en la infancia es uno de los factores más importantes que influyen en la epigenética del niño. Son ellos quienes tienen mayor capacidad de modular el entorno”.

Por otro lado, un epigenoma alterado no siempre es una mala noticia. Por ejemplo, “si un individuo se acostumbra a vivir en un entorno lleno de paz, es probable que se apaguen los genes de respuesta al estrés, puesto que no son necesarios y el organismo tiende a ser muy ahorrativo”, explica el bioquímico Carlos Romá Mateo.